Ueber die Ursache der Toleranzsteigerung bei Gewöhnung an Aethylalkohol.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Hansischen Universität
im Universitäts-Krankenhaus Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. Keeser)

Ueber die Ursache der Toleranzsteigerung bei Gewöhnung an Aethylalkohol.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Hansischen Universität

vorgelegt von

Hans Lüders

Zahnarzt.

Hamburg 1937.

Referent:
Prof. Dr. Keeser.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Hansischen Universität Hamburg.

Im Verfolg der Untersuchungen von E. und J. Keeser[1]) über die akute und chronische Äthylalkoholvergiftung wurde die Geschwindigkeit der Verbrennung dieses Alkohols im Organismus von nicht gewöhnten und von gewöhnten Tieren festgestellt. — Im allgemeinen wird angenommen, daß die Toleranzsteigerung, die gewöhnte Individuen dem Alkohol gegenüber aufweisen, im wesentlichen darauf beruht, daß der gewöhnte Organismus Äthylalkohol schneller zu oxydieren vermag als der nicht gewöhnte[2]). Dieser Auffassung widersprechen indessen Befunde wie diejenigen von Lévy[3]) sowie von Bernhard und Goldberg[4]), die keinen Unterschied in der Schnelligkeit der Alkoholverbrennung im gewöhnten und nicht gewöhnten Organismus feststellen konnten. Die letztgenannten Autoren beobachteten lediglich, daß beim Gewöhnten das Maximum des Alkoholgehalts im Blut schneller erreicht wird als beim Abstinenten, ein Befund, den auch Baglioni, Bracaloni und Galamini (l. c.) erhoben. Auch nach Broggi[5]) steigt zwar bei chronischen Alkoholikern die Alkoholkonzentration im Blut schneller an und erreicht höhere Werte, fällt dann aber langsamer ab als beim Abstinenten. Da Broggi dieses Verhalten auch bei lebergeschädigten Hunden (Chloroform) beobachtete[6]), führt er es auf eine durch die chronische Alkoholzufuhr verursachte Leberschädigung zurück.

Bei der Vornahme derartiger Versuche muß darauf geachtet werden, daß der Alkohol im Magen-Darmkanal nicht mit Nahrungsmitteln zusammentrifft, da hierdurch die Resorptionsgeschwindigkeit und die Höhe der Alkoholkonzentration im Blut beeinflußt

[1]) Keeser, E. u. J., Arch. f. exp. Pathol. **113**, 188, 1926; **119**, 285, 1927.
[2]) Vgl. Pringsheim, H., Biochem. Ztschr. **12**, 143, 1901.
Baglioni, S., L. Bracaloni u. A. Galamini, Atti d. reale accad. naz. dei Lincei rendiconti, Ser. **6**, Bd. **4**, S. 545, 1926.
[3]) Lévy, J., Cpt. rend. Acad. Science. Paris **199**, 973, 1934.
[4]) Bernhard, C. G. u. L. Goldberg, Acta med. scand. **86**, 152, 1935.
[5]) Broggi, E., Rass Studi psichiatr. **22**, 355, 1933.
[6]) Broggi, E., ebenda **24**, 579, 1935.

werden[1]). Im übrigen sagt nach Haggard und Greenberg[2]) das Maximum der Alkoholkonzentration im Blut nichts über die Beendigung der Resorption aus dem Darm aus, die 6 Stunden, nach Jungmichel[3]) nur 40 bis 60 Minuten dauern und nach Kionka[4]) von der Konzentration des zugeführten Alkohols und seiner Temperatur nicht abhängen soll.

Unsere Untersuchungen wurden an Kaninchen vorgenommen, die 24 Stunden vor Beginn des Versuchs nüchtern gesetzt wurden. Magen und Dünndarm sind zwar bei dieser Tierart nach einer 24 stündigen Hungerperiode noch nicht frei von Nahrung. Um uns vor hierdurch möglicherweise bedingten Störungen der Alkoholresorption und hieraus gezogenen Trugschlüssen zu schützen, führten wir die Versuche an 18 Tieren durch und erhielten auf diese Weise brauchbare Durschschnittswerte.

Zunächst wurde der Verlauf der Resorption des Alkohols bzw. sein Verschwinden aus dem Blut bei Kaninchen, die nicht an Alkohol gewöhnt waren, festgestellt. Hierbei zeigten sich gewisse Unterschiede, die wohl im wesentlichen auf den verschiedenen Füllungszustand des Magens und Dünndarms beruhten, denn sie wurden bei intravenöser Applikation des Alkohols nicht in dem Maße beobachtet. Im übrigen stehen die erhobenen Befunde mit denjenigen von Widmark[5]), Olow[6]) sowie Newman und Cutting[7]) in Übereinstimmung, wonach die Alkoholverbrennung im Organismus gradlinig verläuft, und können somit die von Haggard und Greenberg (l. c.) mitgeteilten nicht bestätigen.

---

[1]) Widmark, E. M. P., Biochem. Ztschr. **270**, 297, 1934.
[2]) Haggard, H. W. u. L. A. Greenberg, Journ. of pharmacol. **52**, 167, 1934.
[3]) Jungmichel, G., Arch. f. exp. Pathol. **173**, 388, 1933.
[4]) Kionka, H., Arch. f. exp. Pathol. **128**, 133, 1926. Vgl. hierzu Faitelberg, cit. nach Kochmann, M. Handb. der exp. Pharmakol. Ergänzungswerk, Bd. II, S. 193; Verl. J. Springer 1936.
Müller-Hess, V. u. Hallermann, Jahreskurse für ärztl. Fortbildung, Jg. **27**, Heft 9, 1936.
[5]) Widmark, E. M. P., Les lois cardinales de la distribution et du métabolisme de l'alcool éthylique dans l'organisme humain. Lund 1930.
— Derselbe, Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwertbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung. Verl. Urban u. Schwarzenberg 1932. — Derselbe, Biochem. Ztschr. **267**, 135, 1933.
[6]) Olow, Biochem. Ztschr. **148**, 433, 1924.
[7]) Newman, H. W. u. W. C. Cutting, Journ. of. pharmacol. **54**, 371, 1935.

Experimenteller Teil.

Die Bestimmung des Alkohols im Blute erfolgte nach der von Widmark angegebenen Methode. Die so erhaltenen Werte wurden in ein Koordinatensystem eingetragen.

In Vorversuchen wurde festgestellt, daß bei Kaninchen nach peroraler Verabfolgung von 17 ccm 30 % ig. Alkohol /kg starke Rauscherscheinungen auftreten (Ataxie, Benommenheit, herabgesetzter Muskeltonus, u. U. leichte Narkose mit Seitenlage). Die nachstehend geschilderten Versuche wurden daher mit einer Dosis von 10 ccm 30 % ig. Alkohol /kg durchgeführt, wobei die vorgenannten Symptome schwächer auftraten.

In den Versuchen, in denen eine chronische Alkoholvergiftung erzielt werden sollte, wurden den Tieren täglich 8—10 ccm 25 % ig. Alkohol /kg in 0,9 % ig. Kochsalzlösung mit der Schlundsonde während der Dauer von $3^1/_2$ Monaten verabfolgt. Es fiel bei unseren Untersuchungen auf, daß die Tiere bereits nach $2^1/_2$ bis 3 Stunden keine wahrnehmbaren Alkoholwirkungen mehr aufwiesen, trotzdem das Blut zu diesem Zeitpunkt noch einen hohen Alkoholgehalt aufwies.

Zu Beginn der Versuche wurde bei allen Tieren zunächst die Alkoholkonzentration im Blute nach Zufuhr von Alkohol fortlaufend bestimmt, um die Reaktionsweise dieser nicht gewöhnten Tiere kennenzulernen. Um eine leichtere Blutentnahme zu ermöglichen, wurde das Ohr mit einer Glühbirne erwärmt.

Die Versuche ergaben, daß die Blutalkoholwerte im Durchschnitt nach 9 Stunden wieder auf den Anfangswert abgesunken waren. Die Schwankungen lagen zwischen 8 und $10^1/_2$ Stunden und sind wohl, abgesehen von individuellen Unterschieden, auf den verschiedenen Füllungszustand des Magen-Darmkanals bei den einzelnen Versuchen und hierdurch bedingte Änderungen der Resorptionsgeschwindigkeit zu erklären.

Gruppe I: (Tier Nr. 16, 17, 22, 39, 42, 44) erhielt täglich 8 bis 10 ccm 25 % ig. Alkohol /kg.

Gruppe II: (Tier Nr. 19, 20, 25, 40, 43, 46) außerdem jeden 2. Tag 1 ccm Elityran subcutan.

Gruppe III: (Tier Nr. 11, 23, 24, 36, 47, 45) nur jeden 2. Tag 1 ccm Elityran Gewichtsabnahme konnte bei den Tieren der Gruppe II und III nicht festgestellt werden, wohl aber eine ausgesprochene Freßlust. — Die vorgenannte Einteilung wurde gewählt, um eine etwaige Oxydationssteigerung durch Alkohol bzw. durch Thyroxin feststellen zu können. Nach Ablauf von $3^1/_2$ Monaten wurde erneut wie zu Beginn der Versuche eine Alkoholbelastung der Tiere vorgenommen und hierbei folgendes gefunden:

Gruppe I. Die Tiere 39, 42 und 44 zeigten keine Abweichung von ihrem Verhalten in nicht gewöhntem Zustand. Bei Nr. 16 war der Alkoholwert des Blutes bereits nach 8 Stunden wieder zur Norm abgesunken, was bei diesem Tier vor Einleitung der chronischen Alkoholvergiftung $9^1/_2$ Stunden beanspruchte. Indessen liegt dieser Wert im Streuungsbereich unserer Normalkurven und dürfte auf den Füllungszustand des Magen-Darmkanals zurückzuführen sein. Aus dem Rahmen fällt Nr. 22. Bei diesem Tier war die Alkoholverbrennung bereits nach $5^1/_2$ Stunden beendet. Außerdem zeigte der Alkoholgehalt des Blutes einen höheren Anstieg.

Ein ins Gewicht fallender Unterschied im Verlauf der Alkoholverbrennung bei den gewöhnten und den nicht gewöhnten Tieren konnte somit nicht festgestellt werden. Dieser Befund steht mit dem von Bernhard und Goldberg (l. c.) erhobenen in Übereinstimmung und vermag die andersartigen Versuchsergebnisse der übrigen vorerwähnten Untersucher nicht zu bestätigen. Unsere Versuche geben weiter keinen Anhaltspunkt für die Berechtigung der Annahme, daß die oxydationssteigernde Wirkung des Alkohols selbst die Ursache seiner schnelleren Verbrennung beim Gewöhnten sei[1]). Einer derartigen Deutung widerspricht auch, daß die Oxydationsvorgänge bei chronischen Alkoholikern herabgesetzt sind[2]). Berechtigter erscheint daher die Vermutung[3]), daß der Alkoholgewöhnte den Alkohol langsamer verbrennt als der Ungewöhnte;

[1]) Vollmer, H., Arch. f. exp. Pathol. **166**, 405, 1932. Vgl. auch Jungmichel, G., ebenda **173**, 388, 1933.
[2]) Goicher, B. F. u. Mitarb. Zeitschr. f. Neurol. **137**, 745, 1931.
[3]) Meyer, F., Arbeitsphysiol. **4**, 433, 1931.

ein derartiges Verhalten geht auch aus den Versuchen von Matossi[1]) hervor.

Weiter zeigen unsere Versuche, daß bei gewöhnten Individuen das Maximum der Alkoholkonzentration im Blut meist höher liegt als bei nicht gewöhnten; auch dieser letztere Befund spricht nicht für eine gesteigerte Verbrennungsgeschwindigkeit des Alkohols.

Ferner wurde die Frage geprüft, ob durch Verabfolgung eines oxydationsfördernden Mittels wie Thyroxin die Verbrennung des Äthylalkohols im Organismus beschleunigt werden kann. Auf eine derartige Wirkung führten z. B. Vollmer und Buchholtz[2]) die von ihnen beobachtete geringere Alkoholempfindlichkeit von Mäusen, die gleichzeitig Thyroxin erhalten hatten, zurück; desgleichen sprechen die Versuche von Simonson[3]) für einen derartigen Einfluß des Thyroxins bzw. Thyreoidins. Weiter beobachteten Newman und Cutting[4]), daß Dinitrophenol den Abbau von Alkohol durch tierische Gewebe in vitro beschleunigt und Insulin diese Wirkung in vitro und in vivo aufweist. Auch Rosovskaia[5]) fand eine Oxydationssteigerung des Alkohols unter dem Einfluß von Dinitrophenol. In Widerspruch zu diesen Angaben stehen allerdings diejenigen von Dell'Acqua[6]), der bei Hyperthyreoidismus einen flacheren Abfall der alimentären Alkoholämiekurven beobachtete, sowie von Lang und Schlick[7]), wonach weder Thyroxin noch Insulin den Verlauf der Verbrennung von Alkohol im Blut beeinflussen.

Die auf Grund dieser Beobachtungen angestellten Versuche ergaben folgendes:

Gruppe II zeigte ebenfalls keine Abweichungen gegenüber dem Verhalten in nicht gewöhntem Zustand. Bei Nr. 40 wurde der Anfangswert des Alkoholgehalts im Blut statt nach $7^1/_2$ Stunden im Anfangsversuch erst nach $8^1/_2$ Stunden erreicht. Von einer Beschleunigung der Alkoholverbrennung unter dem Einfluß von Elityran kann also keine Rede sein.

---

[1]) Matossi, R., Ztschr. klin. Med. **119**, 268, 1931.
[2]) Vollmer, H. u. C. Buchholtz, Arch. f. exp. Pathol. **155**, 185, 1930.
[3]) Simonson, E., ebenda **120**, 259, 1927.
[4]) Newman, H. W. u. W. C. Cutting, Journ. chin. invest. **14**, 945, 1935.
[5]) Rosovskaia, E. S., Ukrain. biochem. Ztschr. **9**, 751, 1936.
[6]) Dell'Acqua, G, Klin. Wochenschr. 1932, S. 330.
[7]) Lang u. Schlick, Z. exp. Med. **99**, 81, 1936.

Auch **Gruppe III** zeigte keine ins Gewicht fallenden Abweichungen von der Norm. Bei Nr. 23 erfolgte der Abfall der Alkoholkonzentration im Blut innerhalb von $11^1/_2$ Stunden statt von 10 Stunden zu Beginn der Versuche. Die Steigerung der Oxydationsprozesse durch Elityran hat somit keine Beschleunigung der Alkoholverbrennung zur Folge.

Daß Elityran an sich wirksam war, geht aus den Versuchen hervor, die wir gleichzeitig mit den vorgenannten an Meerschweinchen durchführten. Diese erhielten 45 Tage lang Alkohol (6 bzw. 9 ccm 25 % ig. Alkohol /kg). Außerdem wurde einigen Meerschweinchen während der gleichen Zeitdauer jeden 2. Tag 0,5 ccm Elityran subcutan injiziert. Am Ende der genannten Zeit wurden die Meerschweinchen getötet und der Gaswechsel ihrer Leber und Nieren nach Warburg bestimmt. Hierbei zeigte sich, daß der Sauerstoffverbrauch der Organe bei den Tieren, die Elityran erhalten hatten, erhöht war, daß dagegen die chronische Zufuhr von Alkohol keinen Einfluß auf die Intensität der Oxydationsprozesse hatte.

Zusammenfassung.

Unsere Versuche ergeben somit, daß

1. Alkohol aus dem Blute von Tieren, die $3^1/_2$ Monate lang mit Äthylalkohol vergiftet worden waren, nicht nennenswert schneller oder langsamer verschwand als aus dem Blute dieser Tiere in nicht gewöhntem Zustand,

2. Elityran und auch der Alkohol selbst keine Beschleunigung der Verbrennung von Äthylalkohol im Organismus zu bewirken vermochte,

3. Zufuhr von Elityran die nach Warburg bestimmte Gewebsatmung zwar zu erhöhen vermag, chronische Alkoholvergiftung jedoch ohne Einfluß war.

Tabelle.

		Alkoholkonzentration 2 Stunden nach der Alkoholdarreichung		Normalwert wieder erreicht in . . Stunden	
	Tier Nr.	a) vor der Vergiftg.	b) nach der Vergiftg.	a) vor der Vergiftg.	b) nach der Vergiftg.
I. Gruppe	16	1.82	1,96	9½	8
	17	1,76	1,82	9	9½
	22	1,50	1,60	10	5½
	39	1.80	1,90	8½	8½
	42	1,90	2,00	10	10½
	44	1,84	1,90	9	9
II. Gruppe	19	1,80	1,72	7	7
	20	1,73	1,80	8½	9
	25	1,80	1,85	9	9½
	40	1,70	2,10	7½	8½
	43	1,64	1,75	9½	9
	46	1,75	1,85	10	10½
III. Gruppe	11	1,80	2,10	9½	10
	23	1,56	1,86	10	11½
	24	1,80	1,80	9	10½
	36	1,50	1,90	8½	8½
	47	1,75	1,80	9½	9
	45	1,85	1,90	10	9½

	O_2-Verbrauch in cmm/kg Trockengewicht in 60 Minuten	
	bei Leberschnitten	bei Nierenschnitten
Normalwerte	5,09 5,74 5,60 5,50	14,15 14,60
Meerschweinchen erhielt:		
6 ccm 25 % ig. Alkohol pro kg ab 1. 12. 36 bis 21. 1. 37	5,02 : kein Einfluß	14,06 : kein Einfluß
6 ccm 25 % ig. Alkohol pro kg ab 1. 12. 36 bis 21. 1. 37	5,57 : kein Einfluß	14,81 : kein Einfluß
9 ccm 25 % ig. Alkohol pro kg ab 1. 12. 36 bis 21. 1. 37	5,36 : kein Einfluß	15,35 : kein Einfluß
9 ccm 25 % ig. Alkohol pro kg ab 1. 12. 36 bis 21. 1. 37	5,39 : kein Einfluß	14,18 : kein Einfluß
0,5 ccm Elityran subcutan ab 1. 12. 36 bis 21. 1. 37 jed. 2. Tag	6,52 : O_2 Atmung erhöht	14,94 : kein Einfluß
0,5 ccm Elityran subcutan ab 1. 12. 36 bis 21. 1. 37 jed. 2. Tag	7,86 : O_2 Atmung erhöht	16,57 : O_2 Atmung erhöht

Lebenslauf.

Ich bin am 3. Juli 1912 in Wentorf/Lauenburg geboren. 1933 bestand ich in Hamburg an der Oberrealschule an der Bogenstraße mein Abitur. Darauf ging ich ein halbes Jahr in den freiwilligen Arbeitsdienst (Werkhalbjahr) und begann im November 1933 in Hamburg Zahnmedizin zu studieren. Im Februar 1935 bestand ich hier mein Physikum und im Frühjahr 1937 mein Staatsexamen.